

Urologie 2022 · 61:770–774
<https://doi.org/10.1007/s00120-022-01861-0>
Angenommen: 13. Mai 2022
Online publiziert: 22. Juni 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

DGU 



Behandlung von Oligometastasen durch stereotaktisch-ablative Strahlentherapie oder Resektion beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom

Kommentar zur systematischen Übersichtsarbeit über prospektive klinische Studien

Angelika Borkowetz

Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Dresden, Dresden, Deutschland

Originalpublikation

Connor MJ, Smith A, Miah S et al (2020) Targeting oligometastasis with stereotactic ablative radiation therapy or surgery in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review of prospective clinical trials. *Eur Urol Oncol.* 3(5):582–593. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.07.004>

Übersetzung

Hintergrund. Eine auf Metastasen direktive Therapie (MDT) in Form einer stereotaktisch-ablativen Strahlentherapie („stereotactic ablative body radiotherapy“, SABR) oder mit einer chirurgischen Metastasektomie kann eine Rolle bei der Tumorkontrolle und dem Fortschreiten der Krankheit spielen.

Ziel. Ziel dieses Reviews war die Durchführung einer systematischen Übersichtsarbeit über die MDT (Metastasektomie oder SABR) beim oligometastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom (PCa bis zu 10 Metastasen, rezidivierend oder de novo) zusätzlich zur oder nach der primären lokalen Behandlung der Prostata.

Suchmethodik. Wir führten eine umfassende Literatursuche in MEDLINE, Embase,

die Cochrane Review Database und Datenbanken systematisch nach klinischen Studien, die über onkologische Ergebnisse und Therapiesicherheit berichten, durch.

Datensammlung und Datenanalyse.

Das Verzerrungsrisiko wurde mit dem Cochrane 2.0- oder dem ROBINS-I-Tool bewertet.

Hauptergebnisse. Von den 1025 identifizierten Arbeiten erfüllten 4 klinische Studien die vorab festgelegten Kriterien. Dazu gehörten 2 randomisierte und 2 nicht-randomisierte klinische Studien ($n = 169$). Der initiale Wert des prostataspezifischen Antigens lag bei 2,0–17,0 ng/ml, das Alter bei 43 bis 75 Jahren und die Metastasierung reichte von 1–7 Läsionen. Lymphogene, ossäre, lymphogene und ossäre sowie viszerale Metastasen traten bei 49,7% (84/169), 33,7% (57/169), 15,9% (27/169) bzw. 0,5% (1/169) der Patienten auf. Konventionelle diagnostische Bildgebung wurde bei 43,7% (74/169) und Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) bei 56,2% (95/169) der Patienten eingesetzt. SABR und chirurgische Metastasektomie mit SABR wurden bei 78,3% (94/120) bzw. 21,6% (26/120) der Patienten durchgeführt. Das frühe pro-

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

gressionsfreie Überleben lag zwischen 19% und 60%. Die lokale Tumorkontrolle wurde mit 93–100% angegeben. Grad-II- und Grad-III-Toxizitäten bei SABR wurden bei 8% (8/100) bzw. 1% (1/100) der Patienten festgestellt. Chirurgische Grad-IIIa- und -IIIb-Komplikationen wurden bei 7,69% (2/26) bzw. 0% (0/26) der Patienten festgestellt.

Schlussfolgerung der Autoren. Die MDT ist ein vielversprechender experimenteller therapeutischer Ansatz bei Männern mit hormonsensitivem, oligometastasiertem PCa. Randomisierte Vergleichsstudien sind erforderlich, um die Rolle und den optimalen Zeitpunkt bei oligometastatischen Rezidiven und die Wirksamkeit bei de novo synchroner Erkrankung zu ermitteln.

Wir untersuchten die Evidenz für den Einsatz von chirurgischen Eingriffen oder Strahlentherapie bei geringer Metastasierungsanzahl bei Männern mit neu diagnostiziertem oder wieder aufgetretenem fortgeschrittenem (metastasiertem) Prostatakrebs. Es gibt Hinweise darauf, dass beide Behandlungsoptionen vielversprechend sind, jedoch sind weitere große Studien erforderlich.

Kommentar

Beim metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) ist die Systemtherapie mittels Androgendprivationstherapie (ADT) in Kombination mit Taxan-haltiger Chemotherapie (Chemohormontherapie; [1]) oder in Kombination mit einem neuartigen hormonellen Therapeutikum (NHT) wie Apalutamid, Abirateron, Darolutamid oder Enzalutamid die Standardtherapie [2–6]. Dabei zeigten die Kombinationstherapien einen klaren Überlebensvorteil gegenüber der Monotherapie mit ADT [1–5]. Allerdings ist das Metastasierungsmuster nach dem Metastasenvolumen sowie das Progressionsrisiko und ebenso der Zeitpunkt der Metastasierung (synchron vs. metachron) für die Wahl der Therapie ausschlaggebend. Nichtsdestotrotz sind die Systemtherapien mit entsprechenden therapieassoziierten Nebenwirkungen verbunden. Daten zur Lokaltherapie der Prostata mittels perkutaner Strahlentherapie beim niedrig volumig metastasierten

PCa (oligometastasiert, $n \leq 4$ Metastasen) zeigten einen Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Systemtherapie [7]. Ein weiterer Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen ist die Evaluierung der lokal-ablativen Therapie von Metastasen als additiven Effekt zur Systemtherapie oder gar zum Hinauszögern einer Systemtherapie [8]. Schwierigkeiten bei diesem Therapieansatz, die die Evidenzsynthese erschweren, sind zum einen die Uneinheitlichkeit der Definition der Oligometastasierung, zum anderen der unterschiedliche Zeitpunkt des Auftretens der Metastasen (synchron vs. metachron).

Die Übersichtsarbeit von Connor et al. hatte zum Ziel, den Einfluss einer MDT bei lokal therapiertem PCa zu untersuchen. Als MDT werden dabei die SABR oder die chirurgische Metastasenresektion verstanden.

Connor et al. führten eine systematische Übersichtsarbeit anhand der „preferred reporting items for systematic reviews and metaanalysis“ (PRISMA) durch. Die Arbeit wurde prospektiv in PROSPERO registriert. Die systematische Literaturrecherche erfolgte in MEDLINE, Embase, die Cochrane Review Database und Datenbanken für klinische Studien. Der Zeitpunkt der Literaturrecherche war der 28. März 2020. Nur klinische Studien, die zu diesem Zeitpunkt publiziert waren, wurden eingeschlossen. Titel- und Abstract- sowie später die Volltextanalyse wurden durch zwei unabhängige Autoren durchgeführt. Bei Diskordanz wurde ein dritter Autor hinzugezogen. Arbeiten, die das onkologische Outcome untersuchen (progressionsfreies Überleben [PFS], Gesamtüberleben, ADT-freies Überleben, lokale Kontrolle), behandlungsassoziierte Nebenwirkungen bei MDT berichteten, wurden inkludiert. Sowohl Arbeiten über synchrone, als auch metachrone Metastasierung mit bis zu 10 Metastasen wurden eingeschlossen. Als chirurgische Metastasektomie wurde die chirurgische Resektion von Metastasen M1 (a–c) verstanden. Unter SABR wurde die Strahlentherapie nach den Leitlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Physiker in der Medizin Arbeitsgruppe 101 sowie dem britischen SABR Konsortium definiert [9, 10]. Ausgeschlossen wurden Studien, die außerhalb klinischer Studien durchgeführt wurden, die das kastrationsresistente PCa untersuchten oder wenn der Primärtumor

nicht behandelt wurde. Das Verzerrungsrisiko wurde anhand dem Cochrane-Handbuch „Risk of bias 2.0-Tool“ für randomisierte Studien sowie dem ROBINS-I-Tool für nicht-randomisierte Studien verwendet. Die Sicherheit bezüglich der Evidenz wurde anhand der GRADE („grading of recommendations, assessment, development and evaluation“)-Klassifikation dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl der eingeschlossenen Patienten in den identifizierten Studien, der heterogenen Daten sowie dem Fehlen von randomisierten, klinischen Studien wurde in dieser Arbeit keine Metaanalyse durchgeführt.

Insgesamt wurden 892 Arbeiten nach Ausschluss von Duplikaten entsprechend der Beschlagwortung identifiziert. Nach Titel- und Abstractanalysen wurden 50 Arbeiten in die Volltextanalyse eingeschlossen. Letztendlich wurden nur 4 Arbeiten in die weitere Datensynthese eingeschlossen. Davon berichteten 3 Publikationen über das hormonsensitive, rezidivierende (metachron) metastasierte PCa [11–13] und eine Arbeit inkludierte das de novo (synchron) metastasierte PCa [14]. Zwei Arbeiten waren randomisiert-kontrollierte Studien [11, 12], zwei Arbeiten waren einarmige klinische Studien [13, 14]. Als MDT wurde bei zwei Arbeiten allein SABR [12, 13], bei den anderen beiden Arbeiten die chirurgische Metastasektomie mit oder ohne zusätzlicher SABR definiert [11, 14]. Über alle 4 Studien wurden 169 Patienten eingeschlossen. 120 dieser Patienten wurden in den Studien in die Behandlungsarme eingeschlossen. Dabei erhielten 78,3% der Patienten SABR alleine und 21,6% eine chirurgische Metastasektomie in Kombination mit SABR. Dabei war bei nahezu allen Patienten mit MDT eine erweiterte bzw. retroperitoneale Lymphadektomie im Rahmen der Prostatektomie zu verstehen. Lediglich ein Patient erhielt eine Metastasenresektion bei anderer Lokalisation.

Wichtig ist ebenso zu beachten, dass lediglich 56% der Patienten eine PET/CT-Untersuchung für die Identifizierung der Metastasen erhielten. Und bei diesen wurden lediglich Cholin- oder Natriumfluorid (NaF)-PET/CTs durchgeführt. Die Nutzung der PSMA (prostata-spezifisches Membranantigen)-PET-Bildgebung wurde hier nicht betrachtet. Das frühe progressions-

freie Überleben (≤ 1 Jahr) lag über alle eingeschlossene Studien zwischen 19–60%. Die lokale Kontrolle nach ≤ 3 Jahre rangierte zwischen 93–100%. Im Folgenden werden die vier eingeschlossenen Arbeiten bzgl. ihres onkologischen Outcome näher erläutert. Die sog. ORIOLE- und POPSTAR-Studien [12, 13] untersuchten die SABR-Monotherapie beim metachronen mHSPC. Hingegen untersuchten die STOMP- (metachron; [11]) und die MSKCC-Studie (synchron; [14]) die MDT als SABR oder die chirurgische Resektion.

Das mediane Follow-up der ORIOLE- und der POPSTAR-Studie lagen bei 18,8–24 Monate. Bei der ORIOLE-Studie ($n=54$, bis zu 3 Metastasen erlaubt) erfolgte eine 2:1-Randomisierung in Behandlungs- und Kontrollarm. Das mediane PFS wurde im Behandlungsarm nicht erreicht. Im Kontrollarm lag dieses bei 5,8 Monaten (Hazard Ratio [HR] 0,30; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,11–0,81; $p=0,002$). Das frühe PFS ≤ 6 Monate lag bei 19% im Behandlungsarm (IQR 9,6–35,4) und im 61% im Kontrollarm (IQR 38,5–79,6; [12]). In der POPSTAR-Studie, eine einarmige Studie ($n=33$, bis zu 3 Metastasen erlaubt), waren lediglich 22 Patienten mit einem oligometastasierten, hormonsensitiven PCa. Diese Subgruppe wies ein ADT-freies 2-Jahres-Überleben von 48% auf (95%-KI 31–75). Die lokale Kontrolle bis zu einem Jahr lag bei 97% [13].

Das mediane Follow-up der STOMP- und der MSKCC-Studie lag zwischen 36–40 Monaten. Die STOMP-Studie untersuchte metachrone mHSPC-Patienten und stellt die einzige randomisiert kontrollierte Studie als Phase-II-Studie in diesem Setting bei den eingeschlossenen Studien dar. Das mediane ADT-freie Überleben lag bei 13 Monaten im Kontrollarm vs. 21 Monate im Behandlungsarm (HR 60; 80%-KI 0,40–0,90; log-rank $p=0,11$). Der primäre Endpunkt dieser Studie war jedoch die Machbarkeit [11]. Beim weiteren Follow-up zeigte sich ein ADT-freies Überleben nach 5 Jahren bei 34% im Behandlungsarm versus 8% im Kontrollarm (HR 0,57; 80%-KI 0,38–0,84; $p=0,06$; REF 24). Daten von einem noch längeren FU stehen noch aus. Allerdings sollte das Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 85% beachtet werden: 6 der 14 verstorbenen Patienten verstarben am PCa [11].

Die MSKCC-Studie hingegen untersuchte synchron metastasierte HSPC-Patienten ($n=20$). Die Besonderheit hier liegt in der Durchführung der radikalen Prostatektomie mit erweiterter pelviner Lymphadenektomie \pm retroperitonealer Lymphadenektomie in Kombination mit SABR sowie SABR bei ossären Metastasen. Das PFS wurde hierbei als nicht detektierbares PSA mit $\leq 0,05$ ng/ml nach Testosteron-Recovery definiert. 75% der Patienten wiesen diesen Endpunkt nach der alleinigen Resektion auf, weitere 20% nach erfolgter SABR. Nach 12 Monaten zeigten jedoch lediglich 60% der Patienten ein PSA $\leq 0,05$ ng/ml, wobei die Testosteron-Recovery bei nur 10% lag [14].

Bezüglich der Toxizität wurden Grad-II- und Grad-III-Toxizitäten bei SABR bei 8% (8/100) bzw. 1% (1/100) der Patienten festgestellt. Allerdings ist das Auftreten des Grades und der Häufigkeit der Toxizität mit der Fraktionierung und der Einzel- und Gesamtdosis assoziiert. Durch die Resektion zeigten sich Grad-IIIa- und -IIIb-Komplikationen bei 7,69% (2/26) bzw. 0% (0/26) der Patienten.

Die randomisierten Studien (STOMP und ORIOLE) zeigten ein niedriges Verzerrungsrisiko beim Randomisierungsprozess und bei fehlenden Outcome-Daten. Bei den anderen Bereichen zeigten sich moderate Risiken [11, 12]. Hingegen wiesen die POPSTAR- und die MSKCC-Studie ein hohes Biasrisiko bei der Teilnehmerselektion (POPSTAR) und beim Datenreport und Gesamtbiaseinschätzung (MSKCC) auf [13, 14].

Zusammenfassend konnte diese systematische Übersichtsarbeit anhand der 4 eingeschlossenen Studien zeigen, dass bei Patienten mit de novo und metachronem mHSPC nach bzw. mit Lokaltherapie der Prostata durch eine MDT ein onkologischer Benefit insbesondere bzgl. der lokalen Kontrolle und der Progression zur Metastasierung besteht. Allerdings weist diese systematische Übersichtsarbeit richtigerweise auf die Heterogenität der eingeschlossenen Studien sowie ihr Verzerrungsrisiko hin. Besonders auffällig sind die sehr unterschiedlichen Einschlusskriterien (Metastasierungsmuster, Metastasenvolumen, Zeitpunkt der Metastasierung) sowie die unterschiedlichen Studiendesigns und

primären Endpunkte, die die Vergleichbarkeit erschweren. Die ORIOLE-Studie ist dabei die einzige randomisiert kontrollierte Studie, die in dieser systematischen Übersichtsarbeit eingeschlossen wurde. Diese belegt einen frühen Benefit der MDT beim metachronen mHSPC. Die Autoren schlussfolgern, dass die MDT, insbesondere beim metachron oligo-mHSPC, als Option zum verzögerten Einsatz der ADT und somit auch zum Hinauszögern des Zeitpunktes der späteren Kastrationsresistenz führen kann. Multifokale Sequenzanalysen zeigten, dass beim PCa eine Tumorausbreitung von Metastase zu Metastase [15, 16] ebenso wie von Primarius zu Metastase möglich ist [15]. Diese Aspekte unterstützten den Ansatz, frühzeitig beim Auftreten von Metastasen eine Lokaltherapie anzuwenden. Des Weiteren zeigte sich im orthotopen Mausmodell, dass eine Resektion des Primarius den Tumorprogress verlangsamt [17].

Für den Begriff der Oligometastasierung existieren keine einheitlichen Definitionen, weder bezüglich der Anzahl der Metastasen und des Metastasenvolumens, noch des Metastasierungsmusters. Eine andere Übersichtsarbeit zur Lokaltherapie des oligometastasierten, hormonsensitiven PCa beschreibt, dass ein Großteil der 9 identifizierten Studien eine Anzahl von ≤ 3 Metastasen (30%), eine Anzahl von 4 Metastasen (20%) und 5 Metastasen (30%) als Oligometastasierung bezeichnet [18]. Dies wiederum spiegelt die Definitionsheterogenität auch in der hier kommentierten Übersichtsarbeit wider.

Die hier dargestellte systematische Übersichtsarbeit extrahierte die zum Suchzeitpunkt publizierten prospektiven, klinischen Studien zur MDT bei metachron (3 Studien) und synchron metastasierten (1 Studie) hormonsensitiven PCa. Die geringe Anzahl der eingeschlossenen Patienten (insgesamt 169 Patienten, davon 120 Patienten im Behandlungsarm) limitiert dabei ihre Aussagekraft. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die frühzeitige und genaue Darstellung von Metastasen. Die ProPSMA-Studie zeigte, dass Metastasen mit einer höheren Sensitivität und Spezifität als die konventionelle Bildgebung mittels CT und Skelettszintigraphie beim Hochrisiko-PCa nachgewiesen werden können [19]. Auch im Falle des PSA-Rezidivs zeigt die

PSMA-PET-Bildgebung frühzeitig Metastasen an [20]. Die in dieser Übersichtsarbeit eingeschlossenen Arbeiten nutzen bei 56% der Patienten die PET-Bildgebung, wobei diese lediglich die Cholin- und NaF-PET-Bildgebung einschloss. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass ein bestimmter Anteil der untersuchten Patienten bzgl. ihrer Metastasenlast unterschätzt wurde. Dies belegen die Daten aus der ORIOLE-Studie. In dieser wurden zwar die Patienten anhand ihrer Metastasenlast ($n \leq 3$) in der konventionellen Bildgebung in die Studie inkludiert, erhielten aber zusätzlich eine PSMA-Bildgebung, die jedoch erst im Nachhinein ausgewertet wurde. Hier zeigte sich, dass insgesamt über alle Patienten im Behandlungsarm 49 weitere PSMA-positive Läsionen detektiert wurden, die nicht mittels SABR behandelt wurden. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass eine höhere Anzahl an PSMA-PET-aviden Läsionen als ein unabhängiger Prädiktor für ein frühes Tumorrezidiv sprach [12].

Die Heterogenität der Studiendesigns, der Endpunkte sowie das Biasrisiko der eingeschlossenen Studien erschweren zudem die Schlussfolgerung dieser Arbeit. Die Autoren konnten allerdings die starke Eingrenzung der dargestellten Suchstrategie (MDT bei oligometastasiertem, hormonsensitivem PCa nach bzw. mit Lokalthherapie des Primarius) auf eine sehr gezielte Patientengruppe – bzw. Indikation eingrenzen. Das Biasrisiko der eingeschlossenen Studien wurde dargestellt und erleichtert die kritische Interpretation der Daten. Insbesondere das hohe Biasrisiko bezüglich der Patientenselektion in der POPSTAR-Studie mit einer sehr hohen Heterogenität der eingeschlossenen Patienten und die Selektion der Ergebnisdarlegung in der MSKCC-Studie sind zu berücksichtigen.

Die hier dargestellte systematische Übersichtsarbeit von Connor et al. zeigt einen potenziellen Nutzen einer lokalen MDT beim oligometastasierten PCa bezüglich der lokalen Kontrolle, Verlangsamung des Krankheitsprogresses sowie der Zeit bis zur Kastrationsresistenz. Diese Daten aus den heterogen inkludierten Daten benötigen weitere Evidenz aus prospektiven, randomisiert kontrollierten Studien. Die derzeit noch nicht rekrutierende TERPS-Studie untersucht die

Kombination aus MDT, Strahlentherapie des Primarius in Kombination mit einer ADT (NCT05223803). Aktuell rekrutierende Studien, wie die DART-Studie untersuchen wiederum eine MDT beim metachronen oligo-mHSPC mit oder ohne Kombination mit Darolutamid (NCT04641078) und werden zu weiteren Erkenntnisse der MDT auch in Kombination mit einer Kombinationssystemtherapie sowie Kombination aus MDT und Lokalthherapie führen.

Fazit für die Praxis

- Die Metastasen-gerichtete Therapie beim oligometastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom (PCa) kann einen potenziellen Nutzen bezüglich der lokalen Kontrolle, Verlangsamung des Krankheitsprogresses sowie der Zeit bis zur Kastrationsresistenz aufweisen.
- Dies zeigt sich insbesondere beim metachron metastasierten, hormonsensitiven PCa.
- Die derzeitigen Daten basieren jedoch auf sehr heterogenen Studien.
- Es ist daher unabdingbar, weitere Evidenz durch prospektive, randomisiert-kontrollierte Studien zu erhalten.
- Dabei muss der Begriff der Oligometastasierung klarer definiert werden.
- Der Nutzen der Kombination aus Lokalthherapie des Primarius und der MDT muss geklärt werden.
- Der Einfluss einer zusätzlichen Systemtherapie und ihr Umfang in weiteren prospektiven Studien sollte geklärt werden.

Korrespondenzadresse



PD Dr. med. Angelika Borkowetz

Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland
urovidence@dgu.de
angelika.borkowetz@uniklinikum-dresden.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Borkowetz gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M et al (2015) Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 373(8):737–746
2. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R et al (2019) Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 381(1):13–24
3. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S et al (2019) Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 381(2):121–131
4. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY et al (2017) Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 377(4):352–360
5. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED et al (2022) Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 386(12):1132–1142
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF) (2021) S3-Leitlinie Prostatakarzinom L. AWMF Registernummer 043/022OL
7. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyer AP, Ali A et al (2018) Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 392(10162):2353–2366
8. Connor MJ, Shah TT, Horan G, Bevan CL, Winkler M, Ahmed HU (2020) Cytoreductive treatment strategies for de novo metastatic prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 17(3):168–182
9. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B et al (2010) Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM task group 101. *Med Phys* 37(8):4078–4101
10. UK SABR Consortium (2019) Stereotactic ablative body radiation therapy (SABR): a resource UKSABR consortium (v.6.1)
11. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A et al (2018) Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 36(5):446–453
12. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES et al (2020) Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer: the ORIOLE phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 6(5):650–659
13. Siva S, Bressel M, Murphy DG, Shaw M, Chander S, Violet J et al (2018) Stereotactic ablative body radiation therapy (SABR) for oligometastatic prostate cancer: a prospective clinical trial. *Eur Urol* 74(4):455–462
14. O'Shaughnessy MJ, McBride SM, Vargas HA, Touijer KA, Morris MJ, Danila DC et al (2017) A pilot study of a multimodal treatment paradigm

to accelerate drug evaluations in early-stage metastatic prostate cancer. *Urology* 102:164–172

15. Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, Alexandrov LB, Tubio JMC, Papaemmanuil E et al (2015) The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature* 520(7547):353–357
16. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM et al (2015) Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 162(2):454
17. Linxweiler J, Hajili T, Zeuschner P, Menger MD, Stöckle M, Junker K et al (2022) Primary tumor resection decelerates disease progression in an orthotopic mouse model of metastatic prostate cancer. *Cancers (Basel)* 14(3):737
18. Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE, Pienta KJ, Tran PT, Schaeffer EM (2017) Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev Urol* 14(1):15–25
19. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P et al (2020) Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 395(10231):1208–1216
20. Artigas C, Diamand R, Shagera QA, Plouznikoff N, Fokoue F, Otte FX et al (2021) Oligometastatic disease detection with (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in hormone-sensitive prostate cancer patients (HSPC) with biochemical recurrence after radical prostatectomy: predictive factors and clinical. *Impact Cancers (Basel)* 13(19):4982

1. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 24;386(12):1132–1142. doi: 10.1056/NEJMoa2119115

Fazit: In this trial involving patients with metastatic, hormone-sensitive prostate cancer, overall survival was significantly longer with the combination of darolutamide, androgen-deprivation therapy, and docetaxel than with placebo plus androgen-deprivation therapy and docetaxel, and the addition of darolutamide led to improvement in key secondary end points. The frequency of adverse events was similar in the two groups. (Funded by Bayer and Orion Pharma; ARASENS ClinicalTrials.gov number, NCT02799602.)

- Schwerpunkt: Surgery - Urology
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□
- Ist das neu?: ■■■■■■□

2. Temtanakitpaisan T, Buppasiri P, Lumbiganon P, et al. Prophylactic antibiotics for preventing infection after continence surgery in women with stress urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Mar 29;3:CD012457. doi: 10.1002/14651858.CD012457.pub2

Fazit: Only limited data are available from the three included studies and, overall, the certainty of evidence was very low. Moreover, the three included studies evaluated different surgical procedures and dosages of antibiotic administration. Thus, there is insufficient evidence to support or refute the use of prophylactic antibiotics to prevent infection following anti-incontinence surgery. In addition, there were no data regarding adverse effects of prophylactic antibiotics. More randomised controlled trials are required.

- Schwerpunkt: Surgery - Urology
- Relevanz für die Praxis: ■■■■□□□
- Ist das neu?: ■■■■□□□

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)